XVII CICURV
Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Rio Verde

Medicações empíricas utilizadas para terapêutica da COVID-19

Leonardo Sutana de Mendonça[1], Ian Rocha de Araújo Nogueira[2], Kaiuby Freire dos Santos[2], Vergílio Pereira Carvalho3, Waldemar Naves do Amaral[4], Kênia Alves Barcelos[5]

[1] Graduanda do curso de Medicina, Universidade de Rio Verde. Aluno de Iniciação Científica (PIVIC). E-mail: leosutana98@gmail.com.
[2] Graduando do curso de Medicina, Universidade de Rio Verde. E-mail: ianranog@gmail.com, kaiubyfreire95@gmail.com.
[3] Mestrando pelo Programa de Pós-graduação de Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e Médico residente em Anestesiologia pelo Centro de Ensino e Treinamento Uberlândia Medical Center e Complexo Hospitalar Santa Genoveva de Uberlândia – MG. E-mail: vergilio_carvalho@hotmail.com.
[4] Doutor no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. E-mail: waldemar@sbus.org.br.
[5] Orientadora, Professora Doutora da Universidade de Rio Verde. E-mail: keniabarcelos@unirv.edu.br.

Reitor:
Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:
Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:
Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Editor de Seção:
Profa. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Correspondência:
Profa. Dra. Lidiane Bernardes Faria Vilela

Fomento:
Programa PIBIC/PIVIC UniRV/ CNPq 2021-2022

Resumo: A infecção pela síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2 (SARS-CoV-2), cujo agente etiológico é o coronavírus, trata-se de um patógeno respiratório altamente contagioso com manifestações clínicas bastante heteróclitas, variando de assintomática, leve, grave e podendo levar a óbito. Ademais, esta entidade clínica, hoje, em contexto de pandemia, ainda não tem uma terapêutica bem estabelecida para a doença pelo coronavírus (COVID-19). Dessa forma, faz-se necessário a persistência em testes com tratamentos medicamentosos para que se exclua aqueles que não forem clinicamente satisfatórios, buscando-se um tratamento mais eficaz com as medicações empíricas e com base no perfil epidemiológico dos pacientes com a COVID-19. Essa pesquisa caracteriza-se como um estudo transversal e qualitativo mediante a análise de prontuários que foram utilizados para traçar as medicações empíricas no tratamento de pacientes com COVID-19, admitidos no Centro de Terapia Intensiva (CTI) do Hospital Municipal Universitário (HMU) de Rio Verde-GO. Foram analisados 247 prontuários, em que o grupo dos pacientes que não utilizaram a dexametasona, azitromicina, heparina/clexane e a metilprednisolona tiveram uma taxa média de sobrevida de 58,77%, sendo 9,38% a mais em relação ao grupo que tomaram essas medicações, que equivaleram a uma média de 49,39%. Desse modo, houve uso de medicamentos onde nao se obteve a eficácia esperada, gerando custos desnecessários ao Sistema Único de Saúde enquanto permeava uma pandemia, além de levar a um quadro de possível iatrogenia, prejudicando ainda mais os pacientes internados pela COVID-19.

Palavras-chave: Coronavírus. Uso off-label. Estudos transversais. Pandemias.

UniRV
Universidade de Rio Verde

Empirical medication utilized in COVID-19 therapy

Abstract: The infection by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), in which etiologic agent is the coronavirus, is a highly con-

tagious respiratory pathogen with very heteroclite clinical manifestations, varying from asymptomatic, light, severe and even leading to death. In addition to this clinical entity, nowadays in the context of a pandemic, doesn't have a well-established therapy for the coronavirus disease (COVID-19) as of yet. Thus, it is necessary to persist with the drug treatments so the ones that aren't clinically satisfactory can be excluded. In pursuit of a more effective treatment with empirical medication based on the epidemiologic profile of COVID-19 patients. This research is characterized as a cross-sectional and qualitative study through the analysis of medical records which will be used to trace the empirical medication used in the treatment of COVID-19, admitted in the Intensive Care Unit (ICE) of the Municipal University Hospital (MUH) of Rio Verde-GO. 247 medical records were analyzed, in which the group of patients that didn't utilized dexamethasone, azithromycin, heparin/clexane and methylprednisolone had an average survival rate of 58,77%, which is 9,38% more in relation to the group that took those medications, an equivalent average of 49,39%. This way, medications without the expected effectiveness were used, generating unnecessary costs to the Unified Health System (UHS) during a pandemic, besides of the possibility of leading to a iatrogenesis, further impairing the patients interned by COVID-19.

Key words: Coronavirus; Off-label use; Cross-sectional studies; Pandemics.

Introdução

Em dezembro de 2019, foi relatada pela primeira vez em Wuhan, China, um surto referente a síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus-2 (SARS-CoV-2), que de forma sem precedente se espalhou rapidamente pelo mundo, sendo declarado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em março de 2020, como uma nova pandemia denominada de COVID-19, deixando um extenso desafio para os profissionais da área da saúde (CHEN et al., 2020; MELO et al., 2021).

O SARS-CoV-2 é considerado um patógeno respiratório altamente contagioso, tendo suas manifestações clínicas bastante heteróclitas, variando de assintomática, leve, grave e podendo levar a óbito. Além disso, alguns fatores são determinantes para a evolução e gravidade da doença, como o sexo, as doenças subjacentes e a idade, em vista da desregulação da função imunológica que contribui para o aumento de resultados graves do coronavírus em pessoas de idade mais avançadas (CHEN et al., 2020).

Até então, não se tem uma terapêutica definida para a COVID-19, porém, tem como tratamento o controle dos sinais e dos sintomas, com o uso do suporte ventilatório e de alguns medicamentos, como: remdesivir, cloroquina, entre outros (LAI et al., 2020).

Apesar da aprovação emergencial do antiviral remdesivir, pela agência reguladora norte-americana, considerado originalmente para o tratamento da infecção pelo vírus Ebola, obtiveram-se resultados promissores, recebendo também, no início de maio de 2020, a aprovação do Food and Drug Administration (FDA) para pacientes graves com COVID-19, no qual foi expandida, posteriormente, aos pacientes com estado moderado da doença. Além do mais, o ensaio clínico Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1) obteve a maior evidência do uso de remdesivir, onde resultados preliminares mostraram que o tempo médio de recuperação foi de 11 dias no grupo do remdesivir, quando comparado a 15 dias no grupo placebo (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020; DORATI et al., 2020).

Tem-se que a cloroquina e a hidroxicloroquina podem ajudar a controlar a tempestade citoquímica. Foi avaliada a ação deste medicamento in vitro, onde observaram que essa medicação impedia a replicação do vírus nas doses de 1,13 μM (EC 50) e 6,90 μM (EC 90) e, que poderia ser facilmente utilizada em humanos na dose padrão, porque é favorável à penetração do fármaco nos tecidos, incluindo o pulmão (PIMENTEL; ANDERSSON, 2020).

Mesmo com os resultados promissores da hidroxicloroquina na redução da carga viral, deve-se tomar precauções, tendo visto que pode apresentar riscos à saúde devido as reações adversas, como a possível cardiotoxicidade, principalmente quando associada a um antibiótico macrolídeo como a azitromicina (MELO et al., 2021).

Embora o remdesivir tenha apresentado resultados modestos em ensaios clínicos, a dexametasona, que é um corticoide com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, tem contribuído para reduzir a mortalidade em pacientes graves que recebiam ventilação mecânica invasiva ou oxigênio. A dexametasona fora significativamente útil individualmente, minimizando os efeitos de uma infecção, tanto quanto em conjunto com outros medicamentos (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

Ademais, a inflamação pulmonar grave e a troca gasosa pulmonar prejudicada podem elevar o marcador de coagulopatia dímero D, que demonstra alto risco

de coagulação disseminada e tromboembolismo venoso na infecção por coronavírus. Em vista disso, a utilização da heparina de baixo peso molecular vai além da sua ação de anticoagulação, já que descobriram sua participação no processo anti-inflamatório e antiviral (TANG et al., 2020; TACHIL, 2020).

Ante todo o exposto, se questiona quais são as medicações empíricas utilizadas para terapêutica da COVID-19.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) faz um alerta de que, mesmo com uma vacina, o coronavírus poderá nunca desaparecer, evidenciando a importância e a urgência de pesquisas por novas medicações que trarão sucesso ao tratamento da COVID-19 (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

Ainda hoje, é valido dizer que ainda não há terapêutica determinada capaz de combater o SARS-CoV-2, pois há diversos estudos e ensaios clínicos heterogêneos que se contradizem quanto a eficácia dos medicamentos empíricos para a melhora do estado clínico e do prognóstico dos pacientes.

Do mesmo modo, faz-se necessário a persistência em testes com tratamentos medicamentosos para que se excluam aqueles que não forem clinicamente satisfatórios. Por fim, busca-se um tratamento mais eficaz com as medicações empíricas com base no perfil epidemiológico dos pacientes com a COVID-19.

Material e Métodos

Este estudo tem como base o projeto de pesquisa morbimortalidade e fatores correlacionados em pacientes com síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 em um centro de terapia intensiva: estudo transversal, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com o CAAE: 43454621.2.0000.5077, e o número do parecer: 4.563.056.

Esta pesquisa caracteriza-se como um estudo transversal, qualitativo, mediante análise de prontuários de pacientes que foram utilizados para traçar as medicações empíricas no tratamento da COVID-19, socorridos no Hospital Municipal Universitário (HMU) do município de Rio Verde-GO.

Foi feito um levantamento desses prontuários para determinar a eficácia medicamentosa nos pacientes que foram internados pela comorbidade do SARS-CoV-2, no Centro Terapia Intensiva (CTI) do HMU em Rio Verde-GO, para posterior análise estatística dos resultados obtidos, sendo eletivos os pacientes maiores de 18 anos, do gênero feminino ou masculino, não havendo identificação dos mesmos como forma de sigilo, já que foram identificados por números.

Como medida para avaliação dos dados, foi aplicado um roteiro conforme o quadro 1, onde estão as variáveis a serem analisadas dando enfoque nas medicações: metilprednisolona, dexametasona, hidroxicloroquina/cloroquina e heparina terapêutica.

Para atingir o objetivo proposto do estudo, as análises estatísticas foram executadas utilizando os softwares Microsoft Office Excel 2019, PASS 11 (cálculo de tamanho amostral) e MINITAB 19 (análise estatística).

Os riscos desse estudo estão envolvidos com o encontro dos prontuários e informações vagas; a impossibilidade de obter dados confiáveis pela dificuldade de obter um protocolo definido na condução dos pacientes; a dificuldade na interpretação pela equipe de pesquisa com a correlação entre as variáveis aplicadas e com o tratamento desta doença.

Quanto aos benefícios deste estudo, espera-se identificar a eficácia dos medicamentos na terapêutica utilizada pelo protocolo de manejo dos pacientes, juntamente com as comorbidades mais predominantes que elegeram os mesmos à terapia intensiva, além da possibilidade de comparar com outros estudos de caso.

Quadro 1. Variáveis utilizadas no projeto guarda-chuva.

Grupo de variáveis	Variáveis aplicadas ao grupo caso e ao grupo-controle
Qualitativa nominal Dicotômicas	Gênero Hipertensão arterial sistêmica (HAS) Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) Diabetes Mellitus (DM) Óbito hospitalar Metilprednisolona Dexametasona Hidroxicloroquina / cloroquina Heparina terapêutica
Qualitativa nominal politômicas	História de tabagismo
	História de hemodiálise
Qualitativa ordinal	-
Qualitativa discreta	Idade
Qualitativa contínua	pH pO2 pCO2 Bicarbonato Lactato Creatinina D-dímero Tempo de protrombina ou tempo de atividade da protrombina ou (RNI)

Fonte: Arquivo Pessoal (2020/2021).

Resultados e Discussão

Com base na amostra dos dados dessa pesquisa, obtivemos 249 prontuários de pacientes internados pela COVID-19, onde foram avaliadas a eficácia terapêutica dos que tomaram ou não as seguintes medicações: dexametasona, azitromicina,

heparina/clexane e metilprednisolona, conforme a tabela 1. Entretanto, com base nos riscos calculados desse estudo, foram necessários a retirada de 2 pacientes pelas informações vagas presentes, para que não atrapalhassem a confiabilidade dos resultados obtidos.

Tabela 1. Correlação entre as variáveis e a utilização.

Variáveis	Sim	Não
Dexametasona	193	54
Azitromicina	167	80
Heparina/Clexane	207	40
Metilprednisolona	40	207

Fonte: Arquivo Pessoal (2020/2021).

De acordo com as tabelas 1, 2 e 3, pode-se notar que dos 193 (78,13%) pacientes que tomaram dexametasona, 93 (48,18%) deles morreram, uma diferença de 1,88% a mais quando comparados aos 25 (46,30%) óbitos dos 54 (21,87%) que não utilizaram essa medicação. Essa sutil diferença, porém, perceptível entre os que tomaram ou não essa medicação é replicada pelos pacientes que utilizaram a metilprednisolona, onde foram obtidos 207 (83,8%) que não tomaram a medicação, sendo que houve uma taxa de óbito de 98 (47,43%) pessoas, 2,57% menor em relação aos 20 (50%) óbitos dos 40 (16,2%) pacientes que utilizaram a metilprednisolona.

Segundo as mesmas tabelas, entre as variáveis da azitromicina, foi observada uma maior utilização desta medicação, em 167 (67,61%) pacientes, onde a quantidade de mortes obtidas, sendo de 91 (54,49%) foi 20,74% maior quando comparado ao grupo dos que não tomaram esse remédio, que equivalem a 80 (32,39%) dos pacientes, com uma quantidade de 27 (33,75%) óbitos. Ademais, com a utilização da heparina/clexane nos 207 (83,8%) pacientes, não se obteve uma resposta terapêutica desejada, pois o número de óbitos dos que tomaram essa medicação foi de 103 (49,75%), uma diferença de 12,25% a mais em relação ao grupo dos que não tomaram, equivalente a 40 (16,2%) dos pacientes, com 15 (37,5%) óbitos.

Contudo, é notório que o grupo dos pacientes que não utilizaram a dexametasona, azitromicina, heparina/clexane e a metilprednisolona tiveram uma taxa média de sobrevida de 58,77%, sendo 9,38% a mais em relação ao grupo que tomaram essas medicações, o que equivaleram a uma média de 49,39%.

Tabela 2. Correlação entre as variáveis, o número de óbitos, vivos e o gênero.

Variáveis	Sim	Masculino	Feminino	Óbitos / P.ª (%)	Vivos / P.ª (%)
Dexametasona	193	108	85	93 / 48,18%	100 / 51,82%
Azitromicina	167	89	78	91 / 54,49%	76 / 45,5%
Heparina/Clexane	207	115	92	103 / 49,75%	104 / 50,25%
Metilprednisolona	40	23	17	20 / 50%	20 / 50%

ª Porcentagem.

Fonte: Arquivo Pessoal (2020/2021).

Tabela 3. Correlação entre as variáveis, o número de óbitos, vivos e o gênero.

Variáveis	Não	Masculino	Feminino	Óbitos / P.ª (%)	Vivos / P.ª (%)
Dexametasona	54	37	17	25 / 46,30%	29 / 53,7%
Azitromicina	80	56	24	27 / 33,75%	53 / 66,25%
Heparina/Clexane	40	30	10	15 / 37,5%	25 / 62,5%
Metilprednisolona	207	122	85	98 / 47,34%	109 / 52,66%

ª Porcentagem.

Fonte: Arquivo Pessoal (2020/2021).

Conclusão

Conclui-se, deste estudo, que o tratamento dos pacientes internados pela COVID-19 não obteve resultados favoráveis quanto à sobrevida daqueles pacientes que fizeram uso das seguintes medicações: dexametasona, azitromicina, heparina/clexane e metilprednisolona, tendo em vista que a taxa de óbitos foi menor no grupo daqueles que não utilizaram os mesmos remédios.

Por quanto, houve uso de medicamentos onde nao se obteve a eficácia esperada, gerando custos desnecessários ao Sistema Único de Saúde (SUS) enquanto permeava uma pandemia, além de levar a um quadro de possível iatrogenia, prejudicando ainda mais os pacientes internados pela COVID-19.

Agradecimentos

À Universidade de Rio Verde e ao Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica (PIVIC) e pela oportunidade de estar contribuindo com a sociedade acadêmica.

Referências Bibliográficas

CHEN, Y. *et al*. **Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention.** ScienceDirect, 2020.

DORATI, C. *et al.* **Remdesivir: cuál es la evidencia para su utilización en el tratamiento de la**

infección por COVID-19. Buenos Aires: Revista Argentina de Salud Pública, 2020.

FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D. **Medicamentos e tratamentos para a Covid-19.** São Paulo: Estudos Avançados, 2020.

LAI, C. C. *et al.* **Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths.** ScienceDirect, 2020.

MELO, J. R. R. *et al.* **Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro.** Rio de Janeiro: Cadernos de Saúde Pública, 2021.

PIMENTEL, J.; ANDERSSON, N. **Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión sistemática exploratória.** Biomédica, 2020.

TANG, N. *et al.* **Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy.** Jornal of Thrombosis and Haemostasis, 2020.

THACHIL, J. **The versatile heparin in COVID-19.** Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020.